



Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre

Ángel García Alonso López,* Sara Bermejo Huerta,** Rafael Hernández Galván,** Roberto Ayala Posadas,** Ariadna González del Ángel,*** Patricia Grether González****

RESUMEN

Antecedentes: alrededor de 15% de todos los embarazos termina en aborto. En aproximadamente 60% de todas las pérdidas se encuentran anomalías cromosómicas como causa de la pérdida gestacional.

Objetivo: determinar la importancia del estudio citogenético en pacientes con aborto espontáneo.

Material y método: serie de casos de mujeres con diagnóstico de aborto espontáneo menor de 12 semanas y resultados de estudio citogenético. Se formaron dos grupos; el grupo 1 de mujeres con resultado citogenético normal y el grupo 2 de pacientes con resultado citogenético anormal. Se excluyeron 44 pacientes por estudio citogenético fallido.

Resultados: se incluyeron 164 mujeres, 55 y 65 para los grupos 1 y 2, respectivamente. En 44 casos no se obtuvo el material adecuado para la realización del cariotipo. De los 120 casos incluidos, hubo cariotipos anormales en 65 casos (54%), de los que 34 casos (52.3%) correspondían a trisomías, 16 casos (24.6%) a poliploidías y 9 casos (13.8%) a monosomías. Además, se encontraron seis casos (8.7%) con pérdida recurrente de la gestación. El límite de edad materna con mayor incidencia de alteraciones cromosómicas se registró en el grupo de 31 y 35 años con 20 casos (30%). De las trisomías, la 16 fue la más frecuente con 11 casos (32.3%).

Conclusiones: el hallazgo de 54% de alteraciones cromosómicas en productos de aborto espontáneo demuestra la importancia del estudio citogenético, independientemente de la edad de las pacientes y el número de pérdidas previas de la gestación.

Palabras clave: aborto, estudio citogenético, alteraciones cromosómicas.

ABSTRACT

Background: About 15% of all pregnancies end in abortion. In approximately 60% of all losses are chromosomal abnormalities as a cause of pregnancy loss.

Objective: To determine the importance of cytogenetic study in patients with spontaneous abortion.

Materials and Methods: A series of cases of women diagnosed with spontaneous abortion less than 12 weeks and cytogenetic studies. Two groups, one group of women with normal cytogenetics and group 2 patients with abnormal cytogenetic result. 44 patients were excluded by cytogenetic study failed.

Results: We included 164 women, 55 and 65 for groups 1 and 2, respectively. In 44 cases the material was not suitable for performing karyotype. Of the 120 cases included, had abnormal karyotypes in 65 cases (54%), of which 34 cases (52.3%) were trisomy, 16 cases (24.6%) to polyploidy and 9 cases (13.8%) a monosomy. In addition, we found six cases (8.7%) with recurrent pregnancy loss. The maternal age limit increased incidence of chromosomal abnormalities occurred in the group of 31 and 35 years with 20 cases (30%). Of trisomies, the 16 were the most frequent with 11 cases (32.3%).

Conclusions: The finding of 54% of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion products demonstrates the importance of cytogenetic study, regardless of patient age and number of previous pregnancy losses.

Key words: abortion, cytogenetic, chromosomal alterations.

RÉSUMÉ

Antécédents: Environ 15% de toutes les grossesses se terminent par un avortement. Dans environ 60% de toutes les pertes sont des anomalies chromosomiques comme une cause de perte de grossesse.

Objectif: Pour déterminer l'importance de l'étude cytogénétique chez les patients souffrant d'avortements spontanés.

Matériel et Méthodes: Une série de cas de femmes diagnostiquées avec un avortement spontané de moins de 12 semaines et les études cytogénétiques. Deux groupes, un groupe de femmes ayant une cytogenétique normale et le groupe 2 patients avec un résultat cytogénétique anormale. 44 patients ont été exclus par cytogenétique étude a échoué.

Résultats: Nous avons inclus 164 femmes, 55 et 65 pour les groupes 1 et 2, respectivement. Dans 44 cas, le matériel n'était pas adapté pour effectuer un caryotype. Sur les 120 cas inclus, avait caryotypes anormaux dans 65 cas (54%), dont 34 cas (52,3%) étaient la trisomie, 16 cas (24,6%) à la polyploidie et de 9 cas (13,8%) une monosomie. De plus, nous avons trouvé six cas (8,7%) avec une perte de grossesse récurrente. La limite d'âge maternelle a augmenté l'incidence de survenue des anomalies chromosomiques dans le groupe des 31 et 35 ans avec 20 affaires (30%). Des trisomies, le 16 était le plus fréquent avec 11 cas (32,3%).

Conclusions: La constatation de 54% d'anomalies chromosomiques dans les produits d'avortement spontané témoigne de l'importance de l'étude cytogénétique, indépendamment de l'âge du patient et du nombre de pertes de grossesse précédente.

Mots-clés: avortement, cytogénétique, remaniements chromosomiques.

RESUMO

Background: Cerca de 15% de todas as gestações terminam em aborto. Em aproximadamente 60% de todas as perdas são anormalidades cromossômicas como causa de perda da gravidez.

Objetivo: Determinar a importância do estudo citogenético em pacientes com aborto espontâneo.

Materiais e Métodos: Uma série de casos de mulheres com diagnóstico de aborto espontâneo em 12 semanas e estudos citogenéticos. Dois grupos, um grupo de mulheres com citogenética normal e pacientes do grupo 2 com resultado de citogenética anormal. 44 pacientes foram excluídos por citogenética estudo falhou.

Resultados: Foram incluídos 164 mulheres, 55 e 65 para os grupos 1 e 2, respectivamente. Em 44 casos o material não era adequado para a realização de cariótipo. Dos 120 casos incluídos, tinha cariótipos anormais em 65 casos (54%), dos quais 34 casos (52,3%) foram trissomia, 16 casos (24,6%) a poliploidia e 9 casos (13,8%) a monossomia. Além disso, encontramos seis casos (8,7%) com perda gestacional recorrente. O limite de idade materna maior incidência de anormalidades cromossômicas ocorreu no grupo de 31 e 35 anos com 20 casos (30%). De trissomias, o 16 foi o mais frequente com 11 casos (32,3%).

Conclusões: O achado de 54% de anomalias cromossômicas em produtos de abortamento espontâneo demonstra a importância do estudo citogenético, independentemente da idade e do número de perdas de gravidez anterior.

Palavras-chave: aborto, citogenéticas, alterações cromossômicas.

El aborto espontáneo es la pérdida del producto de la concepción que, aparentemente, se produce sin causa, antes de las 20 semanas de gestación o cuando su peso es igual o menor de 500 gramos.¹ La pérdida de un embarazo genera un trastorno emocional importante en la paciente y su pareja, al que se agrega incertidumbre por el desconocimiento de la causa y la cada vez más probable recurrencia del episodio.²

Entre 15 y 20% de las gestaciones diagnosticadas clínicamente terminan en aborto espontáneo sin que en la mayoría de los casos pueda determinarse la causa.² Sin embargo, tales cifras pudieran ser bajas, puesto que no incluyen pérdidas tempranas de cigotos pre o post-

implantación, que suceden sin que la embarazada las advierta o se manifiesten clínicamente. Tales pérdidas tienen una prevalencia de hasta 50%.^{3,4}

En la actualidad, de 14 a 22% de las mujeres embarazadas experimenta un sangrado genital antes de la semana 18 de la gestación.⁷ En 73 a 90% de estos casos, tal signo corresponde a amenaza de aborto y, en cerca de la mitad, hay pérdida de la gestación por aborto espontáneo.^{5,6} La mayor parte de esas pérdidas (80%) ocurre durante el primer trimestre de la gestación y en casi todas se encuentran alteraciones morfológicas y citogenéticas en el producto del aborto.^{7,8}

Las alteraciones cromosómicas de los productos abortados tempranamente difieren de las que se identifican en abortos tardíos. Esto indica que muchas alteraciones cromosómicas son incompatibles con la vida y, por tal razón, numerosos cigotos no logran implantarse.^{9,10,11}

Entre los múltiples factores que intervienen en el aborto espontáneo del primer trimestre están: los trastornos inmunológicos, infecciones sistémicas, alteraciones endocrinas y problemas genéticos, entre ellos las alteraciones cromosómicas.^{9,10} Sin embargo, en un número importante (50%) no se logra conocer la causa del aborto.^{12,13}

Cuando los productos de aborto tienen una cantidad normal de cromosomas (46 cromosomas) son euploides, pero si el complemento cromosómico no corresponde a un múltiplo del número haploide (23 cromosomas) se denominan aneuploides. Estas últimas son las alteraciones

* Jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Clínica Médica Sur.

** Médico adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Médico genetista, Fundación Clínica Médica Sur.

**** Médico genetista. Diagen, SC.

Correspondencia: Dr. Ángel García Alonso L. Fundación Médica Sur, Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México 14050, DF. Recibido: 12 de octubre, 2011. Aceptado: 13 de octubre, 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Alonso López A, Bermejo-Huerta S, Hernández-Galván R, Ayala-Posadas R, González del Ángel A, Grether-González P. Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):779-784.

más frecuentes y, por lo general, están representadas por las trisomías (un cromosoma extra) y las monosomías (la ausencia de un cromosoma).^{14,15}

Más de 20-40% de todas las pérdidas gestacionales espontáneas del primer trimestre tienen alteraciones cromosómicas; de éstas, 52% son trisomías, y las más frecuentes son las de los cromosomas 16, 22 y 15; 18% son monosomías, 22% poliploidias y 7% otro tipo de alteraciones estructurales o mosaicismos.¹²⁻¹⁵

Numerosos estudios han determinado que uno de los factores de riesgo para aneuploidías es la edad materna, cuyo riesgo se incrementa de manera importante hacia los 35 años de edad.^{14,15}

El objetivo de esta investigación consiste en determinar la importancia del estudio citogenético que permita identificar las cromosomopatías más comunes en pacientes con aborto espontáneo del primer trimestre. El conocimiento de esta causa o alteración cromosómica permitirá proporcionar un adecuado asesoramiento genético a los padres en relación con su futuro reproductivo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal efectuado en 164 mujeres con aborto espontáneo a quienes se realizó legrado uterino instrumentado. Las pacientes provenían del servicio de Ginecología y Obstetricia de la Fundación Médica Sur Tlalpan que se atendieron entre enero de 2003 y diciembre de 2008. En las muestras obtenidas se utilizó la técnica de cultivo de cariotipo convencional con bandeo con tinción de Giemsa.

RESULTADOS

De 164 pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo enviadas para legrado uterino instrumentado, se excluyeron 44 casos por no contar con material suficiente para cultivo de cariotipo. De los 120 casos restantes con cultivo de cariotipo, 65 tuvieron alteraciones cromosómicas y en 55 casos los cultivos fueron normales.

De las 65 pacientes con cultivo anormal, la edad con mayor incidencia se registró en el grupo de 30 a 34 años, con 31 casos (47.7%), seguido por el grupo de 35 a 39 años, con 20 casos (30.8%), el grupo de 25 a 29 años con 10 casos (15.4%) y, por último, las pacientes mayores de 40 años de edad con cuatro casos (6.1%).

En comparación con los 55 casos con cultivo normal se observó que en el grupo de 30 a 34 años de edad hubo 26 casos (47.3%), seguido del grupo de 35 a 39 años con 12 casos (21.8%), de 25 a 29 años de edad con 12 casos (21.8%), de 21 a 24 años con 3 casos (5.5%) y más de 40 años con 2 casos (3.6%). (Figura 1) Del grupo de menores de 35 años se registraron 41 casos con cultivo anormal, en comparación con las mayores de 35 años con cultivo anormal, que fueron 24 casos con RM de 0.827 (IC 95% 0.347-1.981) y $p=0.84$.

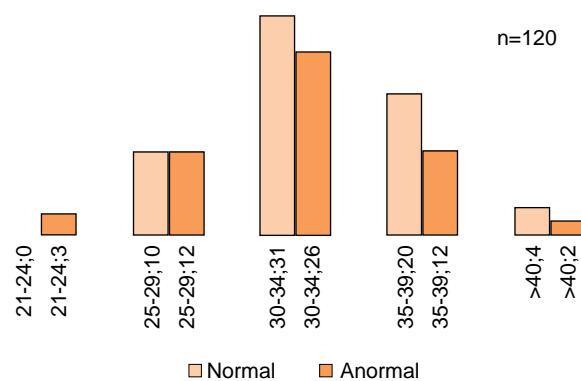


Figura 1. Grupos por edad de las pacientes estudiadas con cultivo normal y anormal

En las pacientes con alteraciones cromosómicas y gestaciones previas se encontró que en 23 casos era su primer embarazo (35.3%), con dos embarazos 26 casos (40%), con tres embarazos 9 casos (13.8%), cuatro en 6 casos (9.2%) y con 5 embarazos en una paciente (1.5%). Cuadro 1.

En las pacientes con estudio anormal se observaron 31 casos (47.6%) con uno o dos abortos previos y en 23 de esas pacientes se trató del primer embarazo. Del grupo de pacientes sin pérdidas previas (n=36), en comparación con las que tenían pérdida recurrente de la gestación (dos

Cuadro 1. Cantidad de embarazos en pacientes con cultivo anormal

Cantidad de embarazos	Número de casos	% positivos
1	23	35.3
2	26	40.0
3	9	13.8
4	6	9.2
5	1	1.5

o más abortos, n=6) se encontró una razón de momios de 0.688 (IC 95% 0.216-2.191) y una p=0.731.

En relación con los 65 casos con cultivos anormales, predominaron las trisomías con 31 casos (47.6%), seguido por poliploidías en 16 casos (24.6%), monosomías en nueve casos (13.8%), mosaicos en seis casos (9.2%). Cuadro 2.

Cuadro 2. Alteraciones cromosómicas encontradas en las pacientes con cultivo anormal

Resultado cariotipo	Número de casos	%
Trisomía regular	31	47.6 %
Trisomía por translocación	2	3.0 %
Trisomía doble	1	1.5 %
Poliploidías	16	24.6 %
Monosomías	9	13.8 %
Mosaicos	6	9.2 %

Las trisomías observadas con mayor frecuencia fueron: la alteración 47,XX+16 y 47,XY+16 en 11 casos (32.3%), seguidas por 47,XX+22 y 47,XY+22 en 8 casos (23.4%), 47,XX+18 y 47,XY+18 en 4 casos (11.7%), 47,XX+13 y 47,XY+13 en 3 casos (8.8%), 47,XX+21 en 2 casos (5.8%), en dos casos la trisomía fue por translocaciones acrocéntricas (6%) y hubo un caso con trisomía doble 48,XY,+14,+21 (3%). Cuadro 3.

Las poliploidías se presentaron en 16 casos, y la mayor incidencia se encontró en 69,XXX en ocho casos (50%), seguido de 69,XXY en seis casos (37.5%), y dos casos

Cuadro 3. Frecuencia de trisomías

Cariotipo	Número de casos	%
47,XX,+16	11	32.3
47,XY,+16		
47,XX,+22	8	23.4
47,XY,+22		
47,XX,+18	4	11.7
47,XY,+18		
47,XX,+13	3	8.8
47,XY,+13		
47,XX,+21	2	5.8
47,XY,+8	1	3
47,XX,+14	1	3
47,XX,+15	1	3
47,XX,der(14;21)(p10;q10)+21	1	3
47,XX,der(14;14)(q10;p10)+14	1	3
48,XY,+14,+21	1	3

(12.5%) con otra poliploidía: 70,XXY+mar (con un cromosoma marcador extra) y una tetraploidía 92,XXYY. Cuadro 4.

Cuadro 4. Frecuencia de poliploidías

Cariotipo	Número de casos	%
69,XXX	8	50
69,XXY	6	37.5
70,XXY+mar	1	6.25
92,XXYY	1	6.25

En el estudio se detectaron nueve casos (13%) de monosomías (45,X) y mosaicos en seis casos (8.7%). Cuadro 5.

Cuadro 5. Incidencia de monosomías y mosaicismo

Cariotipo	Número de casos
45,X	9
Mosaicos	6
mos46,XY,t(4;8)(q23;q21)[11]/46,XY	4
mos46,XY[9]/92,XXYY	6
mos47,XX,+22[13]/46,XX	5
mos47,XX,+mar[7]/46,XX	2
mos45,X[2]/46,XX	9
mos47,XX,+16[4]/46,XX	16

Todas las pacientes con perdida gestacional recurrente (n=6) tuvieron alteraciones cromosómicas. Cuadro 6.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía mundial, el crecimiento celular en los cultivos de restos ovulares es de 50 a 80%. En nuestro estudio fue 73.1% de cultivos positivos con alteración cromosómica y normal. Los factores que influyen para no tener crecimiento celular son la maceración del tejido (tiempo prolongado entre la detección de la pérdida gestacional y la realización del legrado) o tener contacto con el talco de los guantes de acuerdo con lo reportado por Korteweg y colaboradores (2008).

Según Lee y Silver (2000), los factores etiológicos del aborto espontáneo del primer trimestre comprenden: aspectos genéticos en 60%, alteraciones hormonales en 20-40%, anomalías anatómicas en 15-30%, patologías autoinmunes 30% y alteraciones trombofílicas. No

Cuadro 6. Antecedentes obstétricos de las pacientes con pérdida recurrente de la gestación

Edad	Embarazos	Partos	Cesáreas	Abortos	Alteración
26	3	0	0	2	69,XXX
29	4	1	0	2	mos47,XX+mar[7]/46,XX[2]
32	4	0	1	2	45,X
33	4	1	0	2	47,XX+22
34	5	2	0	2	47,XY+22
39	4	0	1	2	69,XXX

obstante, existen casos con factor idiopático en más de 50%. En nuestro estudio encontramos que 54% de los abortos espontáneos tuvieron alteración citogenética, lo que está dentro de lo establecido en la bibliografía mundial.²

La mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas se registró en el grupo de 30-34 años de edad (47.7%), seguido de las de 35-39 años (30.8%), después 25 a 29 años (15.4%) y, finalmente, las mayores de 40 años (6.1%). Nuestro estudio arrojó que la mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas sucede en mujeres menores de 35 años (41 casos) en 63% y en las mujeres mayores de 35 años (24 casos) en 36.9%, esto apoya que los estudios citogenéticos de las parejas con aborto espontáneo debe realizarse en edades más tempranas que 35 años.⁷

En el mundo, numerosos estudios han determinado que uno de los factores de riesgo para aneuploidías es la edad materna avanzada que es cuando el riesgo se incrementa de forma importante en las mujeres mayores de 35 años de edad. En el grupo de pacientes con resultado citogenético normal y con alteración cromosómica, la edad materna con mayor frecuencia de abortos es entre 30 y 34 años; sin embargo, en el grupo de 35 a 39 años los abortos con alteración cromosómica son mayores (n=20) en relación con las mujeres de este grupo de edad con cariotipo normal (n=12). Este hallazgo apoya lo descrito en la bibliografía acerca de que las aneuploidías tienen mayor frecuencia a mayor edad de la madre.¹⁶

Además, 20 de 36 mujeres con antecedente de dos o más embarazos con resultado citogenético normal tenían antecedente de uno o más abortos previos, comparado con 30 de 42 con resultado anormal, lo que las hace similares en relación con este antecedente en cuanto a riesgo de

tener otra pérdida. En la bibliografía se refiere que en una mujer con descendencia viva, el riesgo de aborto es: sin aborto previo 5%, aborto previo 20 a 25%, dos abortos previos de 25% y tres abortos previos 30%. Sin descendencia viva y tres abortos previos el riesgo de recurrencia es de 30 a 40%.⁸

Cuando el resultado del cariotipo es normal, el riesgo de recurrencia de aborto es mayor que cuando el cariotipo es anormal. En este último caso, al establecerse la causa de la pérdida, el riesgo correspondería a la edad de la madre y el antecedente de pérdidas previas, lo que debe tomarse en consideración para el asesoramiento genético de estas pacientes.

El 54% de las alteraciones cromosómicas encontradas en nuestro estudio es comparable con cifras de 50% obtenidas por otros investigadores internacionales, con mayor frecuencia en alteraciones numéricas y prevalencia de las trisomías; la 16 es la más frecuente. Nuestros resultados están de acuerdo con lo reportado en la bibliografía mundial en relación con las alteraciones cromosómicas identificadas, porque la trisomía 16 se registró en 32.3% (n=11) en nuestro estudio, seguida de la trisomía 22 en 23.4%, lo que corrobora que esas alteraciones son causa frecuente desencadenante de abortos espontáneos.

La monosomía del cromosoma X es otra alteración cromosómica frecuente en productos de aborto, en nuestra serie la encontramos en 13.8% (45,X).

Por lo general, las alteraciones cromosómicas numéricas responsables de los abortos ocurren *de novo* y son más frecuentes debido a falta de no disyunción durante la gametogénesis de uno de los progenitores (aneuploidías); otras se producen por alteraciones durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto (mosaicismos).¹⁷

En la bibliografía se conoce que si un aborto tiene cariotipo normal, es más probable que si ocurre otra pérdida ésta también tenga un estudio citogenético normal mientras que si hay una alteración cromosómica en un aborto previo, si hay otra pérdida ésta será más probable que tenga un resultado de cariotipo anormal. También se menciona que hay parejas con predisposición genética a las aneuploidías; por ello se están realizando estudios para identificar estos factores genéticos y que quizá permitirán comprender los casos que han tenido dos o más abortos con alteraciones cromosómicas de tipo numérico y no estructural, como en los seis casos de este trabajo que tuvieron abortos recurrentes.⁷

En los abortos estudiados no se observó ninguna alteración cromosómica estructural; en la mayoría la alteración cromosómica se consideró esporádica y el riesgo de repetición depende de la edad de la madre y del antecedente de pérdidas previas.

CONCLUSIONES

En el material de aborto enviado para estudio citogenético, 65 casos (54%) tuvieron alteraciones cromosómicas. La mayor incidencia de abortos espontáneos sucedió en el grupo de 30 a 34 años (47.7%) seguido por el grupo de 35 a 39 años (30.8%). Las alteraciones cromosómicas más frecuentes fueron: trisomía, con 34 casos (52.3%) seguida de poliploidías con 16 casos (24.6%) y 9 casos (13.8%) 45,X. La mayor incidencia de cultivos anormales se registró en las mujeres de 31 y 35 años, con 10 casos, respectivamente (15.3%). En las seis pacientes con pérdida gestacional recurrente hubo alteraciones cromosómicas. En este estudio se observó que de 42 mujeres primigestas que concluyeron en pérdida, 23 tuvieron un cariotipo anormal y en ellas la edad promedio fue de 33.2 años.

Con base en estos datos se sugiere que puede ser adecuado realizar el estudio citogenético en pacientes menores de 35 años de edad e, incluso, en su primera pérdida gestacional.

REFERENCIAS

- Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66(1):24-29.
- Warren JE, Silver RM. Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:84-95.
- Glass RH, Golbus MS. Workshop A: Unification of Immunotherapy protocols. *Am J Reprod Immunol* 1991;25:1.
- Speroff L, Glass R, Kase N. Recurrent early pregnancy losses. In: *Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994;841-851.
- Tulppala M, Palasvo T, Ramsay T, et al. A prospective study of 63 couples with history of recurrent spontaneous abortion; combating factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993;8:764-777.
- Wolf GC, Horger EO. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1364-1368.
- Robinson WP, McFadden DE, Stephenson D. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy-polyploidy. *Am J Hum Genet* 2001;69:1245-1254.
- Lakshmi KV, Satyanarayana M, Bhaskar R. Demographic and cytogenetic in recurrent spontaneous. *Ind J Hum Genet* 2000;6:15-19.
- Thomas CM, Alvin Y. Second trimester pregnancy loss. *Am Fam Physician* 2007;76:1341-1346.
- Dubey S, Chowdhury R, Prahlad B, et al. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions an experience of 742 couples (1484 cases). *Ind J Hum Genetics* 2005;11:94-98.
- Vajira HW, Maheshi AM, Jeewani D, et al. Chromosomal abnormalities in patients with recurrent spontaneous pregnancy loss and sub-fertility. *Sri Lanka J Obstet Gynecol* 2009;31:84-87.
- Forest C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic test in infertile couples. *Eur J Human Genetics* 2002;10:303-312.
- Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, et al. A decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000. *Pregnancies* 2002;99:216-222.
- Kajii T, Ferrier A, Takahara H, et al. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980;55:87-98.
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980;1:167-169.
- Saraiya M, Clarice A, Berg C, et al. Spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):172-176.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
- Hasmann I, Bartels I, Schubbe I. Cytogenetic analysis of early human abortuses after preparations of chromosomes directly from chorionic villi. *Hum Genet* 1987;77:137-141.